Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. M. Baur.

Zur Pharmakologie des Harnstoffs X.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz Fatheuer
approb. Zahnarzt aus Hamm (Westfalen).

Marburg 1933

Buchdruckerei Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 20. März 1933

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Baur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mißfeld 1) konnte am Darmdurchströmungspräparat nach Mond 2) zeigen, daß der Säurefarbstoff Cyanol unter Zusatz von Harnstoff vom Darm aus resorbiert wird, während er ohne Harnstoff nicht aufgenommen werden kann. Auch der Zusatz von Harnstoff zur Durchströmungslösung erzwang einen Farbstoffdurchtritt aus dem Darm, der ohne Harnstoff nicht möglich ist.

Die Narkoseversuche von Fries 3) brachten unter anderem eine Bestätigung der Mißfeld'schen Versuche und zeigten gleichzeitig, daß auch für den Säurefarbstoff Eosin eine Einwirkungsmöglichkeit des Harnstoffs im Sinne der Mißfeld'schen Feststellung vorhanden ist.

Die Versuche von Fries, Hermelingmeier 4), Kroeplin 5), Bakker 6), Lorenz 7), Dellen 8), Utz 9), und Hoffmann 10) brachten nach vielen Richtungen hin Erweiterungen dieser Harnstoffwirkungen, wenn auch der Mechanismus dieser Permeabilitätssteigerung nicht aufgeklärt werden konnte.

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der genannten Autoren sollte im folgenden an einer größeren Farbstoffreihe untersucht werden, ob die „Harnstoffwirkung" im Bezug auf Farbstoffe Allgemeingültigkeit hat, oder ob gewisse Einschränkungen festgestellt werden können. Es sollte unter anderem geklärt werden: Tritt auch eine „Harnstoffwirkung" auf, wenn an sich und ohne besondere Bedingungen ein Farbstoff vom Darm aus resorbiert wird; mit anderen Worten: Tritt er unter Harnstoff vermehrt durch, welche Rolle spielt der Charakter des Farbstoffes, und wie ist der Einfluß des Dispersitätsgrades?

Auf Veranlassung von Professor Baur habe ich eine Farbstoffreihe an dem Froschdarmdurchströmungspräparat untersucht, wobei in den einen Versuchsreihen ein Harnstoffzusatz zur Farbstofflösung im Darm gemacht wurde und in den anderen Versuchsreihen der Harnstoff der Durchströmungslösung zugesetzt wurde. mehrmals auf Normalringerlösung, dann wieder auf Harnstoff- Bei diesen Versuchsreihen wurde in ein und denselben Versuchen ringerlösung umgeschaltet.

Es wurden verwendet: Die sauren Farbstoffe Uranin, Lichtgrün, Alizarinsulfosäure, Säurefuchsin, Alizarinnatrium, Pyrrolblau, Carminnatrium ,Indigocarmin, Anilinblau und Azoblau. Die basischen Farbstoffe Methylenblau, Bismarckbraun, Toluidinblau und Neutralrot.

Zur Technik sei noch bemerkt, daß ich mich an die Vorschriften von Mond und Mißfeld gehalten habe. Als Durchströmungslösung wurde die von Brömser, Barkan und Hahn 11) angegebene Zusammensetzung verwendet. An zeitlichen Daten wurden vermerkt: Beginn und Dauer der Durchströmung, Zeit des ersten Farbstoffdurchtrittes und Farbstoffkonzentrationen in den nachfolgenden Zeitabschnitten. Die Farbstoffkonzentrationen wurden kolorimetrisch in dem Autenrieth'schen Kolorimeter bestimmt. Die in den Versuchen und Tabellen angegebenen Farbstoffkonzentrationen beziehen sich stets auf die in den Darm eingefüllten Farbstofflösungen. Trübe und bluthaltige Lösungen wurden zuerst zentrifugiert. In der Hauptsache wurden 0,1 und 0,2% Farbstofflösungen verwendet. Der Harnstoffzusatz betrug im Darm 5%, in der Durchströmungslösung 1%. Die Menge der in den Darm eingefüllten Farbstofflösung war 1 ccm, in manchen Fällen wurde noch nachgefüllt. Die Versuche gebe ich in Tabellenform, ergänzt durch einzelne typische Protokolle wieder.

Toluidinblau.

Tabelle I.

Darm gefüllt mit 0,2% Toluidinblau, bzw. 0,2% Toluidinblau + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Tol.	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftreten des Farbstoffes
100	„	255'	nach 30' Spur
103	„	240'	nach 30' Spur
101	Durchströmung mit Ringerlös., Darm gefüllt mit 0,2% Tol. + 5% Harnst.	360'	nach 30' stark gefärbt *
102	„	75'	nach 30' stark gefärbt *
104	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff.	180'	nach 30' stark gefärbt

*) Farbe an Intensität zunehmend.

Wie die Tabelle I zeigt, bringt hier der Harnstoffzusatz, und zwar gleichgültig, ob er der Durchströmungs- oder der Farbstofflösung hinzugefügt ist, einen vermehrten Durchtritt des Farbstoffes.

Neutralrot.

Es wurden 6 Normalversuche angestellt, die ergaben, daß der Farbstoffdurchtritt ungefähr 45 Minuten braucht, um in meßbarer Quantität zu erscheinen. Die höchst erreichte Konzentration aller 6 Versuche war 1:250 nach 60 Minuten; im Durchschnitt sind die erreichten Konzentrationen aber noch sehr viel geringer. Es wird auch nach erstem Auftreten niemals eine zunehmende Konzentrationsbildung in der Durchströmungsflüssigkeit beobachtet, sondern stets eine abnehmende.

Der Zusatz von Harnstoff zur Farbstofflösung im Darm zeigt in Versuch Nr. 55 schon nach 15 Minuten eine Konzentration von 1:250 eine Farbtiefe, die in den Normalversuchen in dieser Zeit niemals erreicht werden konnte. Wir sehen gleichzeitig dann nach dem ersten Auftreten des Farbstoffes in relativ hoher Konzentration eine Zunahme der Konzentration, die bis 1 : 100 geht, also hohe Konzentrationen gegenüber den Normalversuchen.

Ungefähr dieselben Verhältnisse bringt auch der Zusatz von Harnstoff zur Durchströmungslösung. Auch hier frühes Erscheinen starker Konzentrationen. Der Zusatz von Harnstoff ermöglicht den Durchtritt von Farbstoffkonzentrationen, die gegenüber den Normalversuchen 2—3 mal größer sind in der Farbtiefe.

Die Gesamtversuche zeigt die Tabelle Nr. II auf Seite 6.

Bismarckbraun. (Tabelle III auf Seite 7).

In den 4 Normalversuchen konnte bei Durchströmungszeiten von 2—7stündiger Dauer kein Durchtritt von Farbstoff beobachtet werden.

Diesen Versuchen gegenüber zeigen die Versuche Nr. 70, 73 und 74, daß der Harnstoffzusatz nach ungefähr 1 Stunde den Durchtritt von Bismarckbraun erzwingen kann, dabei nehmen die Farbstofftiefen längere Zeit zu.

Die Tabelle III auf Seite 7 bringt eine Zusammenstellung der 6 mit Birsmarckbraun durchgeführten Versuche.

Neutralrot.

Tabelle II.

Darm gefüllt mit 0,2% Neutralrot, bezw. Neutralrot + 5% Harnstoff.
Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bezw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Neutralrot	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftreten des Farbstoffes und Konzentration.									
			10'	15'	2.'	30'	45'	60'	120'	150'	180'	240'
52	„	450'	Spur	Spur	Spur	Spur	400					
53	„	430'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
54	„	465'				Spur	350	250	350	400		
60	„	250'		Spur		450	400		750	1000		
105	„	520'	—	—	Spur		300		400		600 d. abneh.	
108	„	130'				Spur			300	500	abneh.	
55	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Neutralrot + 5% Harnstoff.	480'		250			100	100	210	abneh		
57	„	430'		450				200	450	abneh.		
58	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösuug + 1% Harnstoff	180'			200			150	abneh.			
59	„	200'			250			100				

Bismarckbraun.

Tabelle III.

Darm gefüllt mit 0,2% Bismarckbraun, bzw. 0,2% Bismarckbraun + 5% Harnstoff.
Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Bismarckbraun	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftreten des Farbstoffes in der Durchströmungslösung						
			45'	60'	90'	120'	150'	180'	240'
66	„	390'	—	—	—	—	—	—	—
72	„	120'	—	—	—	—	—	—	—
75	„	420'	—	—	—	—	—	—	—
70	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Bismarkkbraun + 5% Harnstoff	675'	—	gefärbt		stark gefärbt		stark gefärbt	Färbung zunehm.
71	„	550'	—	—	—	—	—	—	—
73	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	205'	stark gefärbt, zunehm.				abnehm.		
74	„	360'	stark gefärbt, zunehm.				abnehm.		

Methylenblau.

Wie die Tabelle IV auf Seite 9 zeigt, braucht normalerweise der Farbstoff 60 Minuten im Durchschnitt, um in der Durchströmungslösung zu erscheinen. Dabei sind die erreichten Konzentrationen relativ gering, in einer Reihe von Versuchen ist eben nur, auch oft nach längerer Zeit, eine Spur Farbstoff festzustellen, die nicht mehr kolorimetriert werden kann. Die höchst erreichte Konzentration war im Versuch 10 1:400 nach 30 Minuten und 1:300 in Versuch 23 nach 45 Minuten.

Allgemein läßt sich sagen, daß eine starke Tendenz zur dauernden Abnahme besteht, d. h. die Anfangskonzentrationen sind die höchsten und nehmen mit Dauer der Durchströmung ab.

Vergleichen wir damit Tabelle V und VI auf Seite 10 u. 11, also die Harnstoffversuche, so zeigt sich, daß in geringeren Zeiten höhere Konzentrationen erreicht werden und daß in einem gewissen Zeitabschnitt auch eine Zunahme der Konzentration besteht. Das geht besonders deutlich aus der Tabelle III auf Seite 7 hervor, wo immer wieder von einer Ringerlösung auf eine harnstoffhaltige Durchströmungslösung umgeschaltet wurde. Die Umschaltung auf die Harnstofflösung bringt stets eine Zunahme der Konzentration, wobei auch die Tendenz zur Konzentrationsverstärkung beibehalten wird.

Das folgende Versuchsprotokoll gebe ein Beispiel eines Versuches der Tabelle IV auf Seite 9.

7. Oktober 1931. Temperatur 19 Grad.
Männliche Eskulente, 87 g. Durchströmungspräparat nach Mond. Darm gefüllt mit 2 ccm 0,1% Methylenblaulösung. Gefäße abwechselnd durchströmt mit Ringerlösung unter Zusatz von 1% Harnstoff.
Beginn der Durchströmung 15^{55}.
1. Abnahme 16^{10} 9,5 ccm keine Farbe
2. Abnahme 16^{25} 6,0 ccm 1:450
Umgeschaltet auf Ringerlösung + 1% Harnstoff
3. Abnahme 16^{40} 6,5 ccm 1:300
4. Abnahme 16^{55} 6,5 ccm 1:300
5. Abnahme 17^{10} 6,5 ccm 1:300
Umgeschaltet auf Ringerlösung.
6. Abnahme 17^{25} 6,5 ccm 1:350
7. Abnahme 17^{40} 6,0 ccm 1:550
Umgeschaltet auf Ringerlösung + 1% Harnstoff.
8. Abnahme 17^{55} 6,0 ccm 1:400
9. Abnahme 18^{10} 6,0 ccm 1:300
10. Abnahme 18^{25} 6,5 ccm 1:400
11. Abnahme 18^{40} 6,0 ccm 1:500

Der Zusatz von Harnstoff, und zwar sowohl im Darm als auch in der Ducrhströmungslösung hat eine schnellere quantitative vermehrte Durchlässigkeit für Methylenblau zur Folge.

Methylenblau.

Tabelle IV.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,1% Methylenblau.

Vers. Nr.	Dauer der Durchströmung	Auftreten des Farbstoffes in der Durchströmungsflüssigkeit und Konzentration											
		0—30	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	300'	360'
1	165'		Spur	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	30'		—	Spur	—	—	abnehm.						
3	290'		—	—	Spur								
4	60'		—	—	Spur								
5	70'		—	—	Spur								
7	455'		—	—	—	—	—	—	—	—	—	5000	2000
8	455'		—	—	—	—	Spur	—	—	—	—	3000	
9	420'		2000	—	—	4000	—	—	—	—	3000	—	
10	365'	500	400	—	—	—	2000	—	—	—	—	800	abn.
14	120'	4000	800	dann abn.									
15	120'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18		(2000)	2000	—	500	—	800	—	—	—	—	—	—
20	150'		Spur	1500	dann abn.								
23	120'	800	—	300	—	—	450	—	—	—	—	—	—
31	120'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Methylenblau.

Tabelle V.

Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,1% Methylenblau + 5% Harnstoff

Versuch Nr.	Dauer der Durchströmung	Auftreten des Farbstoffes in der Durchströmungsflüssigkeit und Konzentration.									
		15'	30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	420'
9	500'	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	465'	—	300	—	—	—	—	—	—	—	1000 abn.
12	435'	3000	—	—	—	500	—	—	—	300	—
16	120'	800	—	250	dann abn.						
17	150'	1000	—	—	—	—	—	400	—	—	—
19	135'	—	1000	—	300	dann abn.					
21	180'	—	—	—	—	—	500				
22	120'		400	200	—	300	dann abn.				

Methylenblau.

Tabelle VI.

Darm gefüllt mit 0,1% Methylenblau, Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung. Umschalten auf Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Vers. Nr.	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftritt des Farbstoffes und erreichte Konzentration							
		Beginn mit Ringerlösung		Umschalten auf Ringerl. + 1% Harnstoff		Umschalten auf Ringerl.		Umschalten auf Ringerl. + 1% Harnstoff	
		Zeit:	Konz:	Zeit:	Konz:	Zeit:	Konz:	Zeit:	Konz:
24	120'	30'	1 : 500	45' 105'	1 : 400 1 : 350				
25	145'	30'	1 : 400	60' dann abneh.	1 : 350	120'	Spur	140'	1 : 800
26	150'	15'	1 : 450	60'	1 : 300	105' 150'	1 : 500 Spur	120'	1 : 400
27	165'	30'	1 : 400	60'	1 : 300 1 : 165	105' Spur	1 : 350	135'	1 : 300
28	135'	30'	1 : 400	60'	1 : 300	105'	1 : 500	135'	1 : 400
29	165'	30'	1 : 450	60'	1 : 300	105' 165'	1 : 550 1 : 500	135'	1 : 400
30	360'	30'	—	90'	1 : 3000	225' 255'	Spur —	270' 360'	— —
32	270'	50'	Spur	105'	1 : 1000	120' 270'	1 : 2000 Spur	135' 255'	1 : 1000 1 : 1000
33	150'	30'	—	60' 90'	1 : 800 1 : 500	120' 150'	1 : 1000 —		

Ergebnis.

Die vier geprüften basischen Farbstoffe Methylenblau, Neutralrot, Bismarckbraun, Toluidinblau treten unter Zusatz von Harnstoff zeitlich früher und in verstärkten Konzentrationen in die Durchströmungslösungen der Gefäße über; wobei Bismarckbraun nur unter der Wirkung des Harnstoffes permeiert.

Saure Farbstoffe.

Auch bei dem Farbstoff Alizarinsulfosäure, der ohne Harnstoff relativ schlecht resorbiert wird, erzwingt der Zusatz von Harnstoff eine verstärkte und beschleunigte Resorption. Unter vier Normalversuchen konnte nach 60 Minuten eine Spur Farbstoff festgestellt werden, während bei zwei Harnstoffversuchen schon nach 30 Minuten Alizarinsulfosäure in der Durchströmungslösung nachweisbar war, in Versuch Nr. 50 sogar in relativ hoher Konzentration. Unter fünf Harnstoffversuchen fiel nur einer negativ aus, während unter vier Normalversuchen zwei ohne Resultat blieben. (Tabelle VII auf Seite 13).

Den Versuch Nr. 44 geben wir im Protokoll wieder. Er zeigt deutlich den Einfluß des Harnstoffs.

23. Oktober 1931. Temperatur 19 Grad.
Männliche Eskulente. 110 g.
Durchströmung nach Mond. Darm gefüllt mit 0,2% Alizarinsulfosäure. Gefäße abwechselnd durchströmt mit Ringerlösung unter Zusatz von 1% Harnstoff.
Beginn der Durchströmung 11^{00}.

1. Abnahme 11^{15} 7 ccm farblos

Umgeschaltet auf Ringerlösung + 1% Harnstoff.

2. Abnahme 11^{45} 8 ccm wenig gefärbt
3. Abnahme 12^{15} 8 ccm sehr stark gefärbt
4. Abnahme 12^{45} 8 ccm stark gefärbt
5. Abnahme 13^{15} 9 ccm stark gefärbt

Umgeschaltet auf Ringerlösung.

6. Abnahme 13^{40} 7,5 ccm Spur Farbe

Umgeschaltet auf Ringerlösung + 1% Harnstoff.

7. Abnahme 15^{10} 17 ccm stark gefärbt

Umgeschaltet auf Ringerlösung. Zuerst Spur Farbe, die nach kurzer Zeit vollkommen verschwindet, die bei nochmaligem Umschalten auf Harnstoff-Ringerlösung wieder erscheint.

Alizarinsulfosäure.

Tabelle VII.

Darm gefüllt mit 0,2% Alizarinsulfosäure, bzw. Alizarinsulfosäure + 5% Harnstoff.
Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt 0,2% Alizar.	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftreten des Farbstoffes							
			30'	45'	60'	120'	240'	300'	360'	390'
43	„	440'	—	—	—	stärker	—	—	—	—
45	„	450'	—	—	Spur	st. werdt.		gefärbt		
46	„	120'	—	—	—	—	—	—	—	—
47	„	470'		—	Spur					
48	Durchstr mit Ringerl., Darm gefüllt mit 0,2% Alizar. + 5% Harnstoff	435'	—	—	Spur					
49	„	420'	—	—	—	—	—	—	—	—
50	„	180'	st. gefärbt	st. gefärbt	st. gefärbt	Farbe abn				
51	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlös. + 1% Harnstoff	480'	—	—	—	—	st. gefärbt			
44	„	495'	Spur	—	sehr stark gefärbt	Mehreremals umgeschaltet auf Ringerlösung, dabei Abnahme und Verschwinden des Farbstoffes. Auf Harnstoffzusatz Wiedererscheinen.				

Die Verhältnisse bei Uranin zeigt die Tabelle VIII auf Seite 15. In den Normalversuchen braucht der Farbstoff zwischen 90 und 120 Minuten, um in meßbarer Konzentration in den Durchströmungslösungen zu erscheinen. Wir sehen dann, daß die Konzentrationen in den geprüften Zeiten anfangs zunehmen um dann wieder abzunehmen. Die höchst erreichte Konzentration war 1:350 nach 240 Minuten (Versuch 91).

Der Zusatz von Harnstoff zur Farbstofflösung im Darm zeigt einmal, daß jetzt der Farbstoff in allen 4 Versuchen schon nach 30 Minuten feststellbar ist und in Versuch 87 schon in dieser Zeit die Konzentration 1:500 erreicht. Die höchste Konzentration erreicht der Versuch 86, der sogar Konzentrationen von 1:150 zeitigt. Ähnliche Verhältnisse bringt auch die Durchströmung der Gefäße mit Ringerharnstofflösung. Hier erscheint der Farbstoff nach 30 Minuten bereits in einer Konzentration von 1:200 und 1:400.

Während also im Durchschnitt der Farbstoff zwei Stunden braucht, um in der Durchströmungslösung zu erscheinen, erzwingt Harnstoff den Durchtritt schon nach 30 Minuten und dann auch in einer zweifach höheren Konzentration.

Uranin.

Tabelle VIII.

Darm gefüllt mit 0,2% Uranin, bzw. Uranin + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Uranin.	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftritt des Farbstoffes und Konzentration der Durchströmungslösung									
			30'	45'	60'	90'	120'	150'	180'	240'	300'	360'
83	„	440'				Spur	1500			1000		400
91	„	450'							450	350	400	
92	„	385'					Spur				750	1000
85	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Uranin + 5% Harnstoff	220'	400				300		200	250	abn.	
86	„	450'	gef.					400		150		200
87	„	235'	150	dann nur Spur								
90	„	520'	1 : 500	1 : 500						400	450	
89	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	195'	200	500		600			700			
93	„	270'	400		400					400		

Indigocarmin.

Tabelle IX.

Darm gefüllt mit 0,2% Indigocarmin, bzw. 0,2% Indigocarmin + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Indigocarm.	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftreten des Farbstoffes
139	„	360'	—
142	„	270'	—
140	Durchströmung mit Ringerl., Darm gefüllt mit 0,2% Ind. + 5% Harnstoff	300'	—
141	„	240'	nach 30' grünlich gefärbt
143	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	210'	nach 30' grünlich gefärbt
144	„	270'	nach 30' grünlich gefärbt

Wie die Tabelle IX demonstriert, ist auch hier eine Harnstoffwirkung deutlich nachzuweisen. Die Normalversuche verliefen gänzlich negativ, unter Harnstoff konnte bei 4 Versuchen dreimal schon nach 30' Farbstoff in der Durchströmungslösung nachgewiesen werden.

Lichtgrün verhielt sich sehr merkwürdig. Wir sehen hier, wie die Tab. X auf Seite 17 aufweist, daß normalerweise eine Aufnahme des Lichtgrüns nach 3, bzw. nach 6 Stunden erfolgt. Dieselben Durchströmungszeiten hatten unter dem Zusatz von Harnstoff keine Wirkung. Man gewinnt den Eindruck, als ob der Harnstoff hier die Resorption eher behindert als befördert.

Lichtgrün F. S.

Tabelle X.

Darm gefüllt mit 0,2% Lichtgrün, bzw. Lichtgrün + 5% Harnstoff.
Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch-Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Lichtgrün	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftritt des Farbstoffes in der Durchströmungslösung					
			60'	120'	180'	240'	300'	360'
76	„	590'	—	—	—	—	—	gefärbt
81	„	445'	—	—	Spur	Spur	gefärbt	
77	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0.2% Lichtgrün + 5% Harnstoff	486'	—	—	—	—	—	—
78	„	385'	—	—	—	—	—	—
80	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	495'	—	—	—	—	—	—
82	„	435'	—	—	—	—	—	—

Bei den nachfolgenden Farbstoffen Azoblau, Anilinblau, Pyrrolblau, Säurefuchsin, Alizarin-Natrium und carminsaurem Natrium konnte, wie die nachstehenden Protokolle zeigen, weder normalerweise noch unter Harnstoff irgend ein Farbstoffdurchtritt beobachtet werden. (Tabellen XI—XVII Seite 18—22).

Anilinblau.

Tabelle XI.

Darm gefüllt mit 0,2% Anilinblau, bzw. 0,2% Anilinblau + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Anilinblau	Dauer der Durchströmung	Auftreten des Farbstoffes in der Durchströmungslösung
94	„	435'	—
96	„	450'	—
95	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Anilinblau + 5% Harnstoff	420'	—
97	„	390'	—
98	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1 % Harnstoff	420'	—
99	„	300'	—

Fuchsin S.

Tabelle XII.

Darm gefüllt mit 0,2% Fuchsin S., bzw. 0,2% Fuchsin S. + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Fuchsin S.	Dauer der Durchströmung	Auftreten des Farbstoffes in der Durchströmungslösung
109	„	260'	—
111	„	195'	—
110	Durchströmung mit Ringerlösung Darm gefüllt mit 0,2% Fuchsin S. + 5% Harnstoff	260'	—
112	„	180'	—
113	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1 % Harnstoff	260'	—
114	„	180'	—

Azoblau.

Tabelle XIII.

Darm gefüllt mit 0,2% Azoblau, bzw. 0,2% Azoblau + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Azoblau	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftritt des Farbstoffes
61	„	395'	—
64	„	395'	—
62	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Azoblau + 5% Harnstoff	465'	—
63	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	465'	—

Pyrrolblau.

Tabelle XIV.

Darm gefüllt mit 0,2% Pyrrolblau, bzw. 0,2% Pyrrolblau + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Pyrrolblau	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftritt des Farbstoffes
37	„	120'	—
41	„	615'	—
40	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Pyrrolblau + 5% Harnstoff	165'	—
42	„	615'	—
36	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	120'	—
38	„	120'	—

Alizarinnatrium.

Tabelle XV.

Darm gefüllt mit 0,2% Alizarinnatrium, bzw. Alizar. Na. + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Aliz. Na.	Dauer der Durchströmung	Auftreten des Farbstoffes in der Durchströmungslösung
115	„	370'	—
118	„	420'	—
116	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Aliz. Na. + 5% Harnstoff	330'	—
119	„	180'	—
120	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	310'	—
121	„	210'	—

Carminsaures Natrium.

Tabelle XVI.

Darm gefüllt mit 0,2% Carmins. Natrium, bzw. 0,2% Carmins. Na. + 5% Harnstoff. Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung, bzw. Ringerlösung + 1% Harnstoff.

Versuch Nr.	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Carm. Na.	Dauer der Durchströmung	Zeit bis zum Auftritt des Farbstoffes
132	„	300'	—
135	„	200'	—
133	Durchströmung mit Ringerlösung, Darm gefüllt mit 0,2% Carm. Na. + 5% Harnstoff	255'	—
134	„	245'	
136	„	360'	—
137	Durchströmung der Gefäße mit Ringerlösung + 1% Harnstoff	240'	—
138	„	210'	—

Tabelle XVII.

Farbstoff	Molek. gewicht	Ladung	Resorption aus dem Darm bei Durchströmungsversuchen			Lipoid-löslichkeit	Diffusion in 2% Gelatine		Beschleunigung der Durchwandergeschw. unter Harnstoff (n. Lorenz)	
			ohne Harnst.	mit Harnst.	nur mit Harnst.		ohne Harnst.	unter Harnst.	b. oral. Einverleibung	b. Injektion i. Lymphsack
Toluidinblau	143,5	bas.	+	+++	—	lösl.	9	9	75 Min.	2—12 Min.
Neutralrot	287,0	„	+	+++	-	mx. l.	10	8	14 „	38 „
Bismarckbr.	350,0	„	—	++	++	lösl.	7	9	75—105 „	30—35 „
Methylenbl.	373,0	„	+	+++	—	mx. l.	13	11	12 -50 „	2—4 „
Alizarin-sulfosäure	310,0	sauer	+	+++	—	lösl.	— —	—	—	—
Uranin	376,0	„	+	++	-	lösl.	13	20	3—5 „	8—21 „
Anilinblau	469,0	„	—	—	—	unl.	—	—	—	—
Indigocarmin	472,0	„	-	++	+	unl.	—	—	—	—
Cyanol	570,0	„	—	—	++	unl.	10	20	10—20 „	5 9 „
Fuchsin S.	604,0	„	—	—	—	unl.	8	6	4^{47}—7^{09} Std.	5 „
Lichtgr. FS.	710,0	„	++	—	—	unl.	5	9	nicht resorbiert	24—1^{40} Std
Azoblau	728,0	„	—	—	—	lösl.	—	—	—	—
Eosin	812,0	„	—	++	+	lösl.	8	10	4—7 Std.	10—15 „
Pyrrolblau	unbek.	„	—	—	—		—	—	—	—

Zeichenerklärung:

— = negativ + = normaler Durchtritt ++ = starker Durchtritt +++ = starker und beschleunigter Durchtritt.

Ergebnis:

Neben Cyanol und Eosin ist auch beim Indigocarmin die Tatsache festzustellen, daß unter den gewählten Bedingungen dieser Farbstoff nur unter Gegenwart von Harnstoff vom Darm aus aufgenommen wird. Die anderen sauren Farbstoffe, falls sie überhaupt resorbiert werden, erscheinen unter Harnstoff beschleunigt und verstärkt in der Gefäßbahn. Eine Ausnahme macht das Lichtgrün, das unter normalen Bedingungen resorbiert wird, unter Harnstoff nicht. Anilinblau, Azoblau, Fuchsin S. und Pyrolblau werden in keinem Falle aufgenommen.

Diskussion.

Wie die einzelnen Versuchsergebnisse ergeben, konnte die schon von Mißfeld mit Cyanol, von Fries mit Eosin gemachte Feststellung durch andere Farbstoffe erweitert werden. Es zeigte sich ferner, daß bei Farbstoffen, die schon normalerweise resorbiert werden, die Resorption beschleunigt und verstärkt erfolgt, analog den Feststellungen von Dellen und Utz mit Strychnin.

Auf der Tabelle XVII auf Seite 22 sind nun eine Reihe der bekannten Daten wie Ladung, Lipoidlöslichkeit, Diffusion in Gelatine und Durchwanderungsgeschwindigkeit am ganzen Tier (Frosch) mit den Erfahrungen der vorliegenden Experimente zusammengestellt. Es ergibt sich, daß die Ladung keinen erkennenswerten Einfluß ausübt, und daß sowohl saure wie basische Farbstoffe unter den gegebenen Bedingungen entweder nur unter Harnstoff oder zu mindesten unter Harnstoff beschleunigt und verstärkt resorbiert werden. Auch im Bezug auf die Lipoidlöslichkeit und zwar geprüft am Nirenstein'schen*) Öl-Ölsäure-Diamylgemisch, ergibt sich innerhalb der aufgestellten Farbstoffreihe keine gesetzmäßige Beziehung. Allerdings findet sich unter den basischen Farbstoffen kein lipoidlöslicher Farbstoff, sodaß die basischen Farbstoffe für eine Betrachtung wegfallen.

Unter den sauren Farbstoffen, die einer „Harnstoffwirkung" zugänglich sind, finden sich sowohl unlösliche wie maximal lösliche. Die lipoidunlöslichen Farbstoffe Cyanol, Indigocarmin und das wenig lösliche Eosin zeigen am stärksten die Einwirkung des Harnstoffs im Sinne einer gesteigerten Permeabilität.

Soweit die Tabelle einen Vergleich mit dem Verhalten einzelner Farbstoffe bei der Gelatinediffusion zuläßt, zeigt sich hier

*) In der früheren Arbeit von Lorenz „Zur Pharmakologie des Harnstoffs" war das Bismarckbraun als lipoidunlöslich angegeben worden auf Grund von Literaturangaben. Eigene Untersuchungen haben aber mittlerweile gezeigt, daß diese Annahme nicht zutrifft und daß Bismarckbraun als maximal löslich bezeichnet werden muß, eine Feststellung, die übrigens Nirenstein schon gemacht hat.

eine gewisse Parallelität. Wir sehen allgemein, daß diejenigen Farbstoffe ,die unter Harnstoff sehr viel besser diffundieren, auch verstärkt unter Harnstoff in die Gefäßbahn bei den Durchströmungspräparaten erscheinen. Besonders deutlich veranschaulichen diese Parallelität die zwei sauren Farbstoffe, die unter Harnstoff in der Gelatine schlechter diffundieren als ohne Harnstoff, nämlich Fuchsin S. und Lichtgrün. Auch am Darmdurchströmungspräparat zeigt weder Fuchsin S. noch Lichtgrün irgendeine „Harnstoffwirkung". Bei Lichtgrün kehren sich die Verhältnisse sogar um, und wir sehen, daß der Harnstoffzusatz hier die normale Resorption verhindert. Im großen und ganzen geht auch die Durchwanderungsgeschwindigkeit nach Lorenz parallel unserer Befunde. Auch hier zeigt speziell das Lichtgrün als Ausnahme, daß die in unseren Versuchen zutage getretene Richtung der Versuche, also die Parallelität mit den Gelatinediffusionsversuchen, als vorhanden angesehen werden kann.

Allgemein kann man aus unseren Reihen den Schluß ziehen, daß der Dispersitätsgrad für die „Harnstoffwirkung" bei der gewählten Versuchsanordnung von Bedeutung ist, und daß es nicht gelingt, grobdisperse Farbstoffe mit Harnstoff zur Resorption zu bringen. Die einzelnen Systeme scheinen sich hier verschieden zu verhalten, denn Baur und Schumann 13) konnten zeigen, daß der Säurefarbstoff Kongorot, also ein hoch disperser Farbstoff, unter Harnstoff die Blutliquorschranke durchbricht, während er ohne Harnstoffzusatz in der Rückenmarksflüssigkeit nicht nachgewiesen werden kann.

Die basischen Farbstoffe, die unter Harnstoff bei den Gelatineversuchen im allgemeinen die Tendenz zeigen, vermindert zu diffundieren, fallen demnach für eine solche Beziehung weg, sie sind also vorerst nicht mit den Modellversuchen von Lorenz in Parallele zu setzen. Andererseits bieten gerade sie wieder eine gute Bestätigung der an Strychnin gewonnenen Ergebnisse.

Über den Mechanismus der „Harnstoffwirkung" läßt sich demnach aus unseren Farbstoffversuchen nur sagen, daß sie für einen großen Bereich von Substanzen Gültigkeit hat. An sich zeigen die Versuche, daß das zusammengetragene Versuchsmaterial immer noch nicht ausreicht, bestimmte Gesetzmäßigkeiten zu erkennen, um das Wesen der „Harnstoffwirkung" erklären zu können.

Zusammenfassung.

1. Die von Mißfeld und Fries bei Cyanol und Eosin gezeigte „Harnstoffwirkung" läßt sich bei einer Reihe weiterer saurer Farbstoffe nachweisen, so z. B. bei Alizarinsulfosäure,

Uranin, Indigocarmin. Die an sich aus dem Darm aufgenommenen Farbstoffe erscheinen unter Harnstoff in stärkerer Konzentration und beschleunigt in der Gefäßbahn.

2. Auch die basischen Farbstoffe unterliegen der „Harnstoffwirkung", so z. B. Bismarckbraun, Toluidinblau, Neutralrot und Methylenblau.

3. Die Lipoidlöslichkeit spielt für die „Harnstoffwirkung" keine Rolle. Bei den sauren Farbstoffen steht die Diffusibilität in Gelatine in gewissen Beziehungen zu ihr. Bei den basischen Farbstoffen läßt sich diese Beziehung nicht nachweisen.

4. Über den Mechanismus der „Harnstoffwirkung" sagen die Versuche nichts aus, sie erhärten nur die Tatsache, daß die „Harnstoffwirkung" für einen großen Bereich von Substanzen Gültigkeit hat.

Herrn Professor B a u r danke ich für die Überlassung des Themas und die Mithilfe bei der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

1. Mißfeld, Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
2. Mond, Pflügers Archiv 206, Heft 2—3, 1924.
3. Fries, Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
4. Hermelingmeier, Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
5. Kroeplin, Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
6. Bakker, Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
7. Lorenz, Inaugural-Dissertation, Kiel 1930.
8. Dellen, Inaugural-Dissertation, Kiel 1932.
9. Utz, Inaugural-Dissertation, Kiel 1931.
10. Hoffmann, Inaugural-Dissertation, Marburg 1932.
11. Brömser, Barkan und Hahn, Zeitschrift f. Biologie, 56,1, 1922.
12. Baur, Zur Pharmokologie des Harnstoffs, Verhdlg. d. Deutschen Pharmakolog. Gesellschaft, 11. Tagung, 1932.
13. Baur und Schumann, noch nicht veröffentlicht.
14. Goldmann, Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der „vitalen Färbung", Tübingen 1909.
15. Goldmann, Neue Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen Färbung", Tübingen 1912.
16. Heffter, Handbuch der Pharmakologie, 1. Band, Seite 1199: Fühner, Die Gruppen der organischen Farbstoffe. 1923.
17. Höber, Physik. Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl. 1926.
18. Nirenstein, Pflügers Arch. 179, 1920.
19. Schulemann, Biochem. Zeitschr. 80, 1917.
20. Schulz, Farbstofftabelle.
21. Wittgenstein und Krebs, Pflügers Arch. 212, 1920.

Lebenslauf.

Am 17. April 1906 wurde ich, Heinz Fatheuer, als Sohn des Kaufmannes Wilhelm Fatheuer in Hamm (Westfalen) geboren.

Nach dreijährigem Besuch der Volksschule trat ich in die Sexta der damaligen Rektoratschule zu Hamm ein. Ostern 1926 bestand ich die Reifeprüfung am Realgymnasium zu Ahlen (Westf.).

Hierauf widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde in Münster. Wintersemester 1926—27 studierte ich in Marburg, mußte aber krankheitshalber mein Studium unterbrechen. Im Wintersemester 1927—28 nach Münster zurückgekehrt, bestand ich dort im Frühjahr 1929 die zahnärztliche Vorprüfung. Vom Sommersemester 1929 ab studierte ich wieder in Marburg und bestand im Juli 1931 die zahnärztliche Prüfung und erhielt die Approbation als Zahnarzt. Bis Februar 1932 war ich immatrikuliert und im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg mit den vorliegenden Untersuchungen beschäftigt. Von da ab war ich als Vertreter und Assistenzarzt tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Münster:

Apfelstaedt, Ballowitz, Frick, Heiderid, Krummacher, Kurz, Müller, Rosemann, Schenk, Schmid.

in Marburg:

Arndt †, Baur, Boeminghaus, Dittler, Eimer, Geßner, Grüneisen, Gürber, Loebell, Pfannenstiel, Ruete, Seidel, Schmidt, Versé.